

LE BENZOATE DE BENZYLE

*Ses effets dans le traitement de la toux
des tuberculeux*

Recherche expérimentale de sa toxicité immédiate

(Travail du Service de M. le Professeur agrégé M. PERRIN)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 11 juin 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

NORGUIN (René)

né le 17 juin 1898 à Void (Meuse)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : { MM. SPILLMANN, professeur. . . *Président.*
G. ETIENNE, professeur. . . }
M. PERRIN, agrégé } *Juges.*
G. THIRY, agrégé }

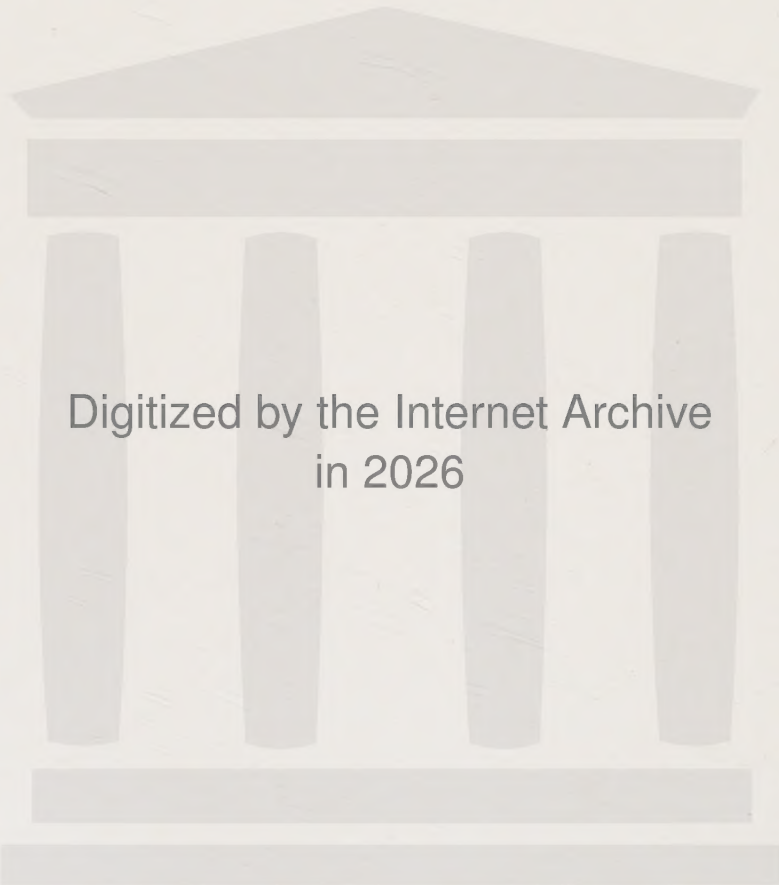
Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

4 et 6, Rue de la Croix-de-Bourgogne

1924



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LE BENZOATE DE BENZYLE

*Ses effets dans le traitement de la toux
des tuberculeux*

Recherche expérimentale de sa toxicité immédiate

(Travail du Service de M. le Professeur agrégé M. PERRIN)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 11 juin 1924



POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

NORGUIN (René)

né le 17 juin 1898 à Void (Meuse)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : { MM. SPILMANN, professeur. *Président.*
G. ETIENNE, professeur.
M. PERRIN, agrégé } *Juges.*
G. THIRY, agrégé }

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
4 et 6, Rue de la Croix-de-Bourgogne
1924

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, ✱, I 🌿.

Assesseur: M. P. SIMON, ✱, I 🌿.

Doyen honoraire: M. F. GROSS, O ✱, I 🌿.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, ✱, I 🌿; PRENANT, ✱, I 🌿;
F. GROSS, O ✱, I 🌿; HERRGOTT, O ✱, I 🌿; WEISS, O ✱, I 🌿.

Professeurs : MM.

Chimie médicale et toxicologie.....	L. GARNIER, I 🌿.
Hygiène.....	E. MACÉ, ✱, I 🌿.
Clinique médicale.....	P. SIMON, ✱, I 🌿.
Histoire naturelle médicale.....	P. VUILLEMIN, ✱, I 🌿.
Médecine légale.....	P. PARISOT, O ✱, I 🌿.
Clinique des maladies des enfants.....	P. HAUSHALTER, ✱, I 🌿.
Anatomie pathologique.....	L. HOCHÉ, ✱, I 🌿.
Clinique médicale.....	G. ETIENNE, ✱, I 🌿.
Clinique chirurgicale.....	A. VAUTRIN, ✱, I 🌿.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	L. SPILLMANN, ✱, I 🌿.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	R. FRÉLICH, ✱, I 🌿.
Physiologie.....	M. LAMBERT, ✱, I 🌿.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	A. FRUHHINSHOLZ, ✱, I 🌿.
Histologie.....	R. COLLIN, ✱, I 🌿.
Anatomie descriptive.....	M. LUCIEN, ✱, I 🌿.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	P. JACQUES, ✱, I 🌿.
Clinique des voies urinaires.....	P. ANDRÉ, ✱, I 🌿.
Clinique chirurgicale.....	G. MICHEL, ✱, I 🌿.
Pathologie interne et clinique médicale pro- pédeutique.....	L. RICHON, ✱, I 🌿.
Physique.....	DUFOUR, ✱, I 🌿.
Chimie médicale.....	H. ROBERT, I 🌿.

Chargés de cours complémentaires : MM.

Accouchements (cours théorique).....	S. REMY, I 🌿, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. PERRIN, ✱, I 🌿, agrégé.
Thérapeutique.....	M. PERRIN, ✱, I 🌿, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	J. PARISOT, O ✱, I 🌿, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie gé- nérale.....	J. PARISOT, O ✱, I 🌿, agrégé.
Pathologie externe.....	A. BINET, I 🌿, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1).....	A. BINET, I 🌿, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses.....	L. CAUSSADE, A 🌿, agrégé.
Clinique ophtalmologique.....	P. JEANDELIZE, A 🌿, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	R. LALANNE, I 🌿.
Cours d'hydrologie.....	M. PERRIN, ✱, I 🌿, agrégé.
Médecine opératoire.....	M. BARTHÉLEMY, ✱, I 🌿, agrégé.
Electrothérapie et radiologie.....	LAMY, I 🌿, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. M. PERRIN, ✱, I 🌿.	MM. P. JEANDELIZE, A 🌿.	MM. MUTEL, ✱, A 🌿.
G. THIRY, ✱, I 🌿.	L. CAUSSADE, A 🌿.	WATRIN, ✱, I 🌿.
J. PARISOT, O ✱, I 🌿.	M. BARTHÉLEMY, ✱,	HAMANT, I 🌿.
P. MATHIEU, A 🌿.	I 🌿.	CORNIL, A 🌿.
L. JOB, ✱, I 🌿.	LAMY, I 🌿.	DE LAVERGNE, A 🌿.

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O ✱, 🌿; G. GROSS, ✱, I 🌿; S. REMY, I 🌿;
BUSQUET, I 🌿; BINET, I 🌿; FAIRISE, A 🌿.

M. A. PACAUD, I 🌿, Secrétaire

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✱, 🌿, I 🌿, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A la Mémoire de mon Père

Trop tôt enlevé à mon affection

A ma Mère

Faible témoignage de ma grande affection
et de ma profonde reconnaissance.

A ma Sœur

Meis et Amicis

A mon Maître et Président de Thèse :

M. le Professeur SPILLMANN

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur de Clinique Dermatologique et Syphiligraphique
Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes Juges :

M. le Professeur G. ETIENNE

Professeur de Clinique Médicale
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur agrégé M. PERRIN

Chargé des Cours de Thérapeutique et d'Hydrologie
Médecin de l'Hôpital Villemin
Chevalier de la Légion d'Honneur

Mr le Professeur agrégé THIRY

Chevalier de la Légion d'Honneur

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études, au seuil de cette nouvelle vie qui va s'ouvrir à nous, il nous plaît d'évoquer un instant le passé et d'adresser un souvenir respectueux ou amical à ceux dont nous avons été les élèves ou le condisciple au cours de ces longues années de travail.

A nos professeurs à la Faculté, à nos maîtres dans les hôpitaux, nous sommes heureux de pouvoir adresser nos sentiments de profonde reconnaissance. Leur haute valeur morale et scientifique, leur probité professionnelle seront pour nous un éternel exemple.

Pour mieulx ce faire, l'introduisoit es compagnie des gens scavans qui là estoient, à l'émulation desquels luy creust l'esprit et le désir de estudier aultrement et se faire valoir.

Rabelais - Gargantua, livre I, chap. XXIII.

Notre gratitude ira particulièrement à M. le Professeur agrégé M. Perrin, qui nous inspira le sujet de ce travail, et dont nous avions déjà eu maintes occasions d'apprécier l'enseignement.

Nous remercierons ensuite M. le Professeur Spillmann, doyen de la Faculté, qui dès 1916, guida nos premiers pas dans la voie médicale, et voulut bien accepter de présider le jury de notre thèse.

Que M. le Professeur Etienne nous permette de rendre hommage à la haute portée scientifique de l'enseignement qu'il dispense au lit des malades.

M. le Professeur agrégé Thiry laissera toujours présent à notre mémoire le souvenir si amical de notre initiation aux mystères de la Parasitologie.

Nous tenons aussi à remercier M. le Docteur Remy de la cordialité avec laquelle il nous accueillit au laboratoire de thérapeutique.

Nous devons une grande partie de notre documentation chimique à la complaisance de notre vieil ami Geoffroy, chef de travaux à l'Institut chimique de Nancy; nous lui en adressons nos plus vifs remerciements.

Nous n'oublierons pas non plus nos excellents camarades, dont la gaieté atténua souvent l'ennui des heures pénibles et accrut toujours le charme des heures joyeuses de notre vie d'étudiant.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Ce fut en 1853 que le chimiste italien Cannizzaro, étudiant l'alcool benzylique, découvrit le benzoate de benzyle et en fit la synthèse.

Cependant l'étude pharmacodynamique de ce corps, et, partant, son utilisation thérapeutique se firent d'une façon beaucoup plus tardive. Scharling et Fremy, au cours de travaux sur les éthers du baume du Pérou, avaient déjà eu l'occasion d'en étudier les propriétés; mais c'est au docteur David J. Macht, lecteur de pharmacologie à la John Hopkins University de Baltimore, que revient l'honneur d'avoir mis au point la question.

Se livrant à une série de recherches sur les propriétés physiologiques des alcaloïdes de l'opium, Macht fut amené à étudier leurs effets périphériques sur les organes à musculature lisse, et à conclure qu'à ce point de vue, ils peuvent se diviser nettement en deux catégories: l'une ayant comme type la morphine, l'autre surtout représentée par la papavérine.

Expérimentant sur une section d'uretère, Macht constata que les alcaloïdes analogues à la morphine, constituant le groupe pyridine-phénantrène, augmentaient les contractions des organes à muscles lisses et en exagéraient le tonus. Au contraire, les alcaloïdes appartenant au groupe benzyle-iso-

quinoléine, dont la papavérine, exerçaient une action inhibitrice sur les contractions des fibres lisses et en abaissaient la tonicité. A ce propos, il est intéressant de remarquer que, dans un mélange d'alcaloïdes des deux groupes, les effets antagonistes de la morphine et de la papavérine se manifestent pour cette dernière à des doses beaucoup moindres; ainsi s'explique ce fait que, dans maintes affections douloureuses, l'opium total agit souvent mieux que ne le fait la morphine administrée seule.

Tels étaient les premiers résultats des recherches de Macht. Il n'avait d'ailleurs fait que reprendre une étude déjà commencée en pays de langue allemande, en Autriche notamment: avant la guerre, en effet, Pal, de Vienne, publiait les résultats de ses recherches sur la papavérine et concluait à l'action antispasmodique de cet alcaloïde.

A partir de ce moment, les travaux de Macht s'individualisent nettement; et, ce qui lui appartient en toute propriété, c'est d'avoir cherché une corrélation entre les effets physiologiques et les groupements chimiques, d'avoir déterminé leur action pharmacodynamique élective.

Macht put ainsi constater que seuls possèdent une action inhibitrice, les alcaloïdes dans la constitution desquels entrent les deux noyaux isoquinoléine et benzyle, tels que la papavérine, la narcotine, la cotarnine. Remarquant d'autre part que des alcaloïdes, renfermant uniquement le noyau isoquinoléine, ne peuvent suspendre les contractions des fibres lisses, Macht en conclut que l'action inhibitrice était, dans le cas présent, inhérente à la présence du noyau benzyle: la papavérine et la narcotine devaient donc à lui seul leurs propriétés sédatives.

Ayant mis ainsi en lumière le rôle du radical benzyle de la

papavérine, et prévoyant des applications thérapeutiques intéressantes, Macht chercha à en utiliser les propriétés antispasmodiques sous une forme plus simple, exempte des effets narcotiques et toxiques, propres aux alcaloïdes de l'opium. Il s'adressa aux éthers de l'alcool benzylique. Parmi ceux-ci deux étaient surtout bien connus : le benzoate de benzyle et l'acétate de benzyle ; ils existaient dans nombre de produits naturels, en particulier dans le baume du Pérou, dont l'innocuité était depuis longtemps reconnue ; et, ayant dû rejeter l'acétate de benzyle, dont l'odeur désagréable très prononcée en rendait l'emploi difficile, Macht adoptait définitivement le benzoate de benzyle et se consacrait à son étude.

En juin 1919, à Atlantic City, Macht signale à l'Association médicale américaine, et publie en août de la même année, les résultats que lui a donné l'emploi du benzoate de benzyle dans divers états spasmodiques : spasmes intestinaux et pyloriques, coliques hépatiques et néphrétiques, asthme.

Dans la même publication (1), un autre médecin américain, J. C. Litzenberg, note les résultats que le benzoate de benzyle lui donne dans la sédation des coliques de la dysménorrhée.

Au point de vue qui nous occupe plus particulièrement, c'est-à-dire la thérapeutique pulmonaire, Macht, en collaboration avec le docteur John D. Hogan, étudie le benzoate de benzyle dans le traitement de l'asthme et de la coqueluche. Les résultats publiés en juillet 1920 (Bull. of the John Hopkins Hospital) montrent des effets thérapeutiques très nets.

En même temps (2), un autre américain, Mc. Murray,

(1) *Journal of the Amer. Med. Assoc.*, 23 août 1919.

(2) *New-York Med. Journ.*, 24 juillet 1920.

publiait des constatations analogues. Un peu plus tard (1) Macht signalait les propriétés hypotensives du benzoate de benzyle.

En France, c'est par un article du docteur Cheinisse que la *Presse médicale*, du 9 octobre 1920, faisait connaître les recherches des médecins américains. L'année thérapeutique (1920), du même auteur, en faisait aussi mention à différents points de vue.

Dès 1913, dans la *Semaine médicale* du 12 novembre, Cheinisse avait d'ailleurs déjà consacré une longue note à l'étude de la papavérine, et avait insisté notamment sur la propriété que possède cet alcaloïde de déterminer le relâchement des muscles lisses.

Au début de l'année 1911, le docteur Ch. Laubry, médecin de l'hôpital de La Rochefoucauld, en collaboration avec le docteur A. Mougeot, entreprenait l'étude du benzoate de benzyle dans le traitement de l'hypertension artérielle (2). Puis, sur leurs indications, quelques mois plus tard, Perrion, de la Faculté de Paris, reprenait cette étude et, concluant aux propriétés hypotensives du benzoate de benzyle, il en faisait l'objet de sa thèse.

Plus récemment, il faut tenir compte de certains travaux, qui, sans s'apparenter directement à l'étude du benzoate de benzyle, peuvent cependant être intéressants à noter. Ce sont ceux du docteur Barbary, médecin-chef du dispensaire d'hygiène sociale de Nice. Orientant ses recherches vers l'utilisation des éthers du baume du Pérou dans la thérapeutique anti-tuberculeuse, Barbary constate l'action empêchante du

(1) *New-York Med. Journ.*, 28 août 1920.

(2) *Société Médicale des Hôp. de Paris*, 13 mai 1921.

benzoate de benzyle sur le développement, *in vitro*, du bacille de Koch.

Tel est, au moment où nous abordons cette étude, l'ensemble des travaux qu'inspirèrent les propriétés anti-spasmodiques du benzoate de benzyle, recherches dont, sans conteste, Macht peut revendiquer tout l'honneur.

ÉTUDE CHIMIQUE

Introduit dans la pratique thérapeutique par les travaux que l'Américain Macht commençait à publier, en 1919, le benzoate de benzyle existe à l'état naturel dans certaines préparations galéniques utilisées depuis longtemps dans la médication pulmonaire; il paraît donc logique de rapporter à la présence de cet éther une bonne partie de leurs propriétés pharmacodynamiques. Ce sont: le baume du Pérou, extrait du *Myroxylon péréira*, le baume de tolu retiré du *Myroxylon toluifera*, appartenant tous deux à la famille des Légumineuses.

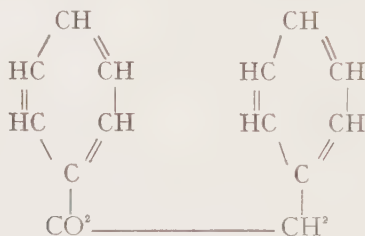
Ces baumes renferment une substance active, la cinnaméine, qui fit l'objet d'études de Frémy et Scharling. En 1876, Wurtz l'identifie au cinnamate de benzyle. Plus récemment, en 1900, Herdmann Halle, étudiant le baume du Pérou, établit que son principe actif, la cinnaméine, est en réalité une substance complexe formée du mélange de deux éthers de l'alcool benzylique, le cinnamate et le benzoate de benzyle. Lorsque le baume du Pérou n'est pas falsifié par la térébenthine, la colophane ou d'autres résines, la cinnaméine comprend 60 % d'éther benzyl-benzoïque et 38 % d'éther benzyl-cinnamique. Par oxydation, ces deux corps donnent de l'alcool benzylique et, d'une part de l'acide benzoïque, d'autre part de l'acide cinnamique.

Le baume Styrax, fourni par le *Styrax benjoin*, de la famille des Styracées, possède également un principe actif, la styracine, analogue à la cinnaméine.

Dans un autre ordre d'idées, l'essence de certaines fleurs renferme aussi le benzoate de benzyle, ce qui l'a fait largement employer dans l'industrie des parfums. Il faut citer : l'essence de jacinthe et celle de jasmin, l'essence de fleurs d'orangers.

A titre documentaire, il est peut-être intéressant de signaler que, pendant la dernière guerre, les médecins allemands, se trouvant très tôt à court de baume du Pérou, songèrent à le remplacer par un succédané ; se souvenant que ce baume était en grande partie constitué par du benzoate de benzyle, ils incorporèrent cet éther à diverses graisses et, pendant toute la guerre, se servirent de ce baume artificiel.

Préparation. — Le benzoate de benzyle est un éther de l'alcool benzylique. Il répond à la formule globale $C^{14}H^{10}O^2$. Sa formule de constitution est la suivante :



A. — On peut obtenir le benzoate de benzyle en partant des préparations qui le contiennent, le baume du Pérou, par exemple. Le baume du Pérou renferme : des résines, des acides libres : acide benzoïque et acide cinnamique, enfin une substance huileuse, la cinnaméine, dite encore huile du Pérou, qui, ainsi que nous l'avons vu, est constituée par du benzoate de benzyle surtout, et une faible proportion de cinnamate. Cette huile s'obtient en lavant le baume à l'eau distillée, ce

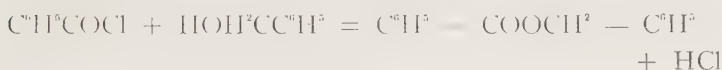
qui a pour effet de dissoudre les acides libres et de l'en débarrasser ; la matière restante, épuisée par l'éther de pétrole, est la cinnaméine ; c'est un liquide brun-jaunâtre, d'odeur très agréable, de densité 1,11.

B. — La préparation que nous venons de mentionner est très onéreuse, et c'est surtout aux procédés synthétiques qu'industriellement on s'adresse pour préparer le benzoate de benzyle.

Dès 1853, Cannizzaro l'avait obtenu en distillant l'alcool benzylique et l'anhydride benzoïque. Actuellement on peut le préparer par des procédés variés :

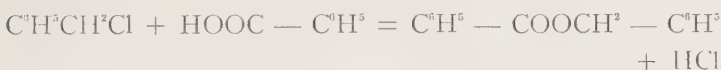
I. En s'adressant au chlorure de benzyle.

1° On utilise la réaction du chlorure de benzyle sur l'alcool benzylique :

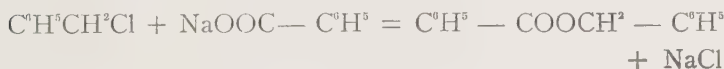


On chauffe au bain-marie, l'alcool benzylique en présence d'une base destinée à neutraliser l'acide chlorhydrique prenant naissance au cours de la réaction, et dans le mélange obtenu on verse goutte à goutte le chlorure de benzyle.

2° En présence d'oxychlorure de phosphore, on fait réagir le chlorure de benzyle sur l'acide benzoïque :

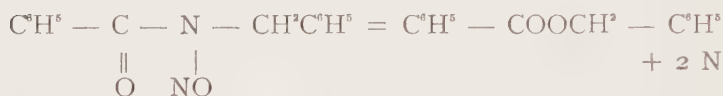


3° On traite par la soude un mélange de benzoate de soude et de chlorure de benzyle :



Ces procédés qui utilisent le chlorure de benzyle sont les plus employés, car cette substance s'obtient facilement en partant du toluène: le chlorure de benzyle est en effet du toluène chloré.

II. En décomposant par l'alcool la nitrosobenzoylbenzylamine:



III. En partant de la benzaldéhyde, traitée par le benzylate de sodium:



Dans une quantité suffisante d'alcool benzylique, on dissout 1 gr. 50 de sodium métallique. Au mélange, on ajoute 200 gr. de benzaldéhyde et on chauffe au bain-marie pendant quatre jours. Le mélange est alors acidifié avec 10 centimètres cubes d'acide acétique cristallisé, puis additionné de dix fois son volume d'eau qui isole l'éther formé. Le benzoate de benzyle est ensuite obtenu par deux distillations successives.

Propriétés physiques. — Le benzoate de benzyle, préparé par synthèse, est un liquide clair, huileux, d'odeur agréable, mais très faible, de saveur astringente et brûlante. Neutre au tournesol sec, et légèrement acide au tournesol humide, il cristallise à basse température en formant un magma de cristaux en forme de paillettes, qui fondent à + 20°. Il bout à 320-325° et ses vapeurs brûlent avec une flamme fuligineuse. Sa densité à 25° est de 1.1511.

Insoluble dans l'eau et la glycérine, le benzoate de benzyle se dissout dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'huile d'olives et l'huile de vaseline. Sa solubilité dans l'alcool est à retenir, car ce solvant sert souvent dans sa prescription: le benzoate de benzyle se dissout dans 10 volumes d'alcool à 80° et dans 1 volume 1/2 d'alcool à 90°.

Le benzoate de benzyle est saponifiable par une solution alcoolique de potasse. Si l'on neutralise l'émulsion ainsi obtenue et qu'on la traite par le chlorure de fer, on obtient un précipité couleur chair; si l'on acidifie, on obtient un précipité blanc, cristallin, d'acide benzoïque.

Dix centimètres cubes de benzoate de benzyle ne doivent pas laisser de résidu pondérable, par évaporation et calcination. Pour être propre aux usages thérapeutiques, le benzoate de benzyle doit renfermer 95 % de produit pur, et être exempt de chlore. L'essai de pureté s'effectue en recherchant son pouvoir de saponification: 1 gr. de benzoate de benzyle doit être saponifié par environ 9 cc de solution alcoolique demi-normale de potasse.

L'opération s'effectue ainsi qu'il suit:

2 grammes de benzoate de benzyle sont chauffés pendant une heure au bain-marie, dans un appareil à reflux, avec 25 cc de solution demi-normale de potasse. On laisse refroidir et, dans la solution, on titre l'excès de potasse. Ce titrage s'effectue à l'aide d'une solution demi-normale d'acide chlorhydrique, en présence de phénol-phtaléine, comme réactif indicateur.

PHARMACOLOGIE

Macht employait une solution alcoolique à 20 % de benzoate de benzyle, dont il faisait prendre X à XXX gouttes dans de l'eau froide.

Litzenberg, qui utilisa le benzoate de benzyle dans la sédation des coliques utérines de la dysménorrhée, constata que les malades se plaignaient parfois du goût désagréable de la solution de Macht; amené ainsi à modifier la forme de prescription du benzoate de benzyle, il eut recours à l'emploi d'une émulsion dont voici la formule:

Benzoate de benzyle.....	10 gr.
Mucilage de gomme arabique....	5 gr.
Elixir d'Eriadietion	35 gr.

Cette préparation était administrée à la dose d'une demi-cuiller à deux cuillers à café, répétée au besoin toutes les deux heures.

Dans notre expérimentation, nous avons employé une solution alcoolique à 20 %, préparée par les « Usines du Rhône », sous le nom de Rhodazil et identique à la formule suivante:

Benzoate de benzyle.....	20 cc.
Salsepareille	2 gr.
Alcool Q. S.....	100 cc.
Neroli	0.05

Nous l'avons administrée à la dose de XX gouttes par prise, répétée jusqu'à huit fois dans la journée, de façon à

mieux répartir l'action sédative du médicament. L'ingestion du médicament dans un peu d'eau sucrée s'est en général faite facilement.

En cas d'intolérance, on pourrait penser à prescrire des capsules qui contiendraient le benzoate en nature ou en solution huileuse.

Il peut être intéressant de connaître, en poids, la quantité de benzoate de benzyle contenue dans cette dose de XX gouttes, qui nous a en quelque sorte servi d'unité.

Nous savons que 100 gr. de la solution alcoolique renferment 20 gr. de benzoate de benzyle; 1 gr. en contient donc 0 gr. 20. Au compte-gouttes normal (donnant au gramme XX gouttes d'eau distillée), la solution alcoolique de benzoate de benzyle à 20 % donne LX gouttes au gramme. XX gouttes de cette même solution renferment donc :

$$\frac{0.20 \times 20}{60} : 0.066666$$

c'est-à-dire pratiquement 67 milligrammes de benzoate de benzyle. Dans le cas de huit doses de XX gouttes, la quantité absorbée est de 53 centigrammes environ.

CHAPITRE II

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DIVERSES

Avant d'aborder l'étude clinique des applications du benzoate de benzyle chez les tuberculeux, il nous a paru intéressant de noter les différents états morbides qui mirent à contribution ses propriétés antispasmodiques et en tirèrent profit.

Etats spasmodiques divers. — Du côté du tube digestif, Macht emploie, avec succès, le benzoate de benzyle dans tous les cas où l'hyperexcitabilité de la fibre lisse crée le symptôme spasme ou provoque les contractions douloureuses intermittentes qui réalisent le symptôme colique. Cette énumération comporte : l'entérospasme, le pylorospasme, de nature fonctionnelle, ou dû à la présence d'un ulcère ou d'une tumeur, la constipation spasmodique, le péristaltisme exagéré de l'intestin comme on le rencontre dans la dysenterie et certaines diarrhées.

Dans le même ordre d'idées, des résultats très satisfaisants sont aussi obtenus dans le traitement de la colique hépatique, de la colique néphrétique.

A ce sujet il est bon de remarquer que, dans les crises viscérales, la morphine est contre-indiquée, car elle favorise plutôt la production de spasmes.

Par contre, les recherches du professeur Pal, de Vienne, ont montré que ces états spasmodiques sont justiciables d'un autre alcaloïde de l'opium, la papavérine, à groupement chimique identique à celui du benzoate de benzyle.

Dysménorrhée. — Les coliques utérines qui accompagnent les troubles menstruels se trouvent grandement soulagées par le benzoate de benzyle ; et à ce sujet, Litzenberg réunit une série d'observations tout à fait probantes (1).

Sur 43 dysménorrhéïques soumises au traitement dont nous avons donné précédemment la formule, 35 furent soulagées, ce qui constitue une proportion de 81 % ; dans 27 cas la douleur disparut complètement et dans 8 cas elle fut considérablement atténuée ; chez 8 malades, le soulagement fut peu marqué ou nul. En tout cas, et quelque soit l'étiologie de la dysménorrhée, le spasme utérin est incontestable ; les antispasmodiques sont donc indiqués et, à ce titre, le benzoate de benzyle mérite d'être employé de préférence à l'atropine, dont il n'a pas les inconvénients toxiques.

Hypertension. — Au cours de ses recherches expérimentales, Macht put constater l'action du benzoate de benzyle sur la musculature lisse des parois artérielles, action se traduisant par une vaso-dilatation et un abaissement de la pression sanguine. Par contre, l'effet sur le cœur est nul, ce qui permet d'obtenir des effets hypotensifs sans déprimer le myocarde.

D'une manière générale, le médicament s'est montré efficace dans l'hypertension, qu'elle qu'en fut l'origine, à la condition, bien entendu, que les artères, non calcifiées, eussent

(1) *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 23 août 1919.

anatomiquement conservé la faculté de se dilater. D'excellents résultats furent signalés par Macht, dans des cas de spasme des coronaires et d'angine de poitrine.

Dans le même ordre d'idées, les docteurs Laubry et Mougeot publiaient leurs observations cliniques dans le traitement de l'hypertension artérielle (1). Ils constatent que chez les sujets à tension normale, l'action hypotensive immédiate est inconstante; elle n'est souvent décelée que par l'examen capillaroscopique des bouquets capillaires dilatés, et par une amplification des oscillations de l'appareil de Pachon.

Chez les hypertendus bien compensés, l'action immédiate est au contraire des plus nette: un abaissement persistant de la tension est obtenu avec la dose de XX gouttes, de la solution à 20 %, répétée trois fois par jour; la sédation des troubles fonctionnels et des spasmes vasculaires est manifeste.

L'action du benzoate de benzyle est des plus inconstante ou nulle chez les hypertendus décompensés, en imminence d'insuffisance cardio-rénale.

Plus récemment, la thèse de Perrion venait corroborer les constatations du médecin américain et un peu plus tard (2), MM. M. Perrin et G. Richard déclaraient que le benzoate de benzyle est susceptible de rendre de grands services dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Coqueluche. — En présence de l'action efficace du benzoate de benzyle dans les divers spasmes viscéraux dont nous avons parlé, Macht ne pouvait pas faire moins que le prescrire dans cet état spasmodique si rebelle, la coqueluche (3).

(1) *Société Médicale des Hôp. de Paris*, 13 mai 1921.

(2) *L'Hypertension artérielle*, 1922 (Baillière et fils, édit.).

(3) *New-York Med. Journ.*, 28 août 1920.

A ce point de vue, il faut signaler que la toux de la coqueluche, au timbre si spécial, est caractérisée par un spasme du larynx, dont les muscles appartiennent non pas à la musculature lisse, mais à la variété striée. *A priori*, Macht ne s'attendait pas à obtenir, en pareil cas, un résultat appréciable; néanmoins, certains auteurs prétendant que cette affection s'accompagnait d'un certain degré de spasme bronchique, Macht et ses confrères américains se décidèrent à employer le benzoate de benzyle.

Les résultats furent tout à fait probants, et incitèrent Macht à opérer sur une grande échelle (1). 115 sujets furent ainsi traités. La plupart de ces malades étaient des enfants qui avaient déjà subi, sans succès, les moyens thérapeutiques habituels: bromure, antipyrine, quinine, préparations belladonnées, etc.

Sous l'influence du traitement par le benzoate de benzyle, 90 % furent améliorés, dont 50 % d'une façon très marquée. Les effets du médicament se manifestaient par une réduction importante de l'intensité et du nombre des quintes.

En même temps, un autre médecin américain, M. Murray, de Wilkinsburg, publiait des résultats non moins favorables (2).

Hoquet persistant. — Le benzoate de benzyle s'est aussi montré efficace dans les formes relativement légères du hoquet, si communes chez les enfants en bas âge, mais encore dans les cas où le phénomène persistait depuis plusieurs jours et s'était montré rebelle à toutes les autres médications.

Il est de toute évidence qu'en raison de son action sur la

(1) *Bull. of the John Hopkins Hosp.*, juillet 1920.

(2) *New-York Med. Journ.*, 24 juillet 1920.

fibre lisse, le benzoate de benzyle serait de minime efficacité sur le hoquet d'origine centrale (1).

Asthme. — La contraction des muscles circulaires bronchiques de Reissessen, avec resserrement du calibre, réalisée expérimentalement par excitation du bout périphérique du pneumogastrique, constitue le mécanisme fondamental de la crise d'asthme.

Macht pensa qu'à ce bronchospasme il serait intéressant d'opposer le benzoate de benzyle; il put ainsi recueillir 200 observations environ, où, dans 75 % des cas, le traitement donna d'excellents résultats (2).

« Sans doute, dit Cheinisse, il est des formes d'asthme qui ne paraissent pas bénéficier de ce mode de traitement. Il faut en effet remarquer que le benzoate de benzyle agit, dans l'asthme, à titre de dilatateur des petites bronches et de sédatif à l'égard de la musculature bronchique. C'est dire que, seuls, peuvent céder à ce médicament, les cas d'asthme qui se caractérisent par un état spasmodique de cette musculature.

Il convient d'ajouter que, même là où l'asthme ne se laisserait pas complètement influencer par le benzoate de benzyle, ce produit pourra encore rendre d'excellents services, car il exerce une action sédatrice sur la toux et rend les sécrétions bronchique plus fluides. »

(1) *Medical Record*, 24 juillet 1920.

(2) *Bull. of the John Hopkins Hosp.*, juillet 1920.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE

Physiologie de la toux. — La toux est un symptôme d'une telle banalité au cours des affections respiratoires, que nous établissons un rapport quasi nécessaire entre ces deux termes. Cette toux respiratoire, c'est-à-dire subordonnée à une affection des voies respiratoires, est en effet de beaucoup la plus fréquente et c'est surtout d'elle que nous aurons à nous occuper au cours de nos observations cliniques.

Il nous faut cependant distinguer une forme de toux, plus rare, il est vrai, dont l'origine est tout à fait extra-respiratoire : telle la toux nasale ou pharyngée des laryngologistes, la toux vermineuse bien connue chez les enfants, auxquelles, dans le chapitre qui nous intéresse, nous pouvons joindre la toux gastrique, la toux émétiante, souvent fréquente chez les tuberculeux.

A ce propos, ce n'est pas dire que l'on doive voir à la toux émétiante des tuberculeux une origine purement gastrique ; il est évident qu'elle est souvent provoquée par la stase alimentaire, par une digestion difficile, en somme par une dyspepsie ; mais il est aussi non moins évident que le rejet des aliments peut se produire lors d'une quinte de toux d'origine vraiment respiratoire.

Pour en finir, la toux est donc un phénomène fort complexe, mais, quoi qu'il en soit, son mécanisme peut être

schématisé à celui d'un réflexe dont le point de départ est presque toujours une terminaison sensitive du pneumogastrique.

Le pneumogastrique représente donc les voies centripètes, d'où la toux quasi constante dans les affections de la muqueuse des voies respiratoires innervées par ce nerf. Mais l'excitation déterminante peut avoir aussi son origine au niveau des rameaux pleuraux, pharyngés, œsophagiens, stomacaux ou intestinaux de ce nerf ; d'où la possibilité d'une toux symptomatique des affections de ces divers organes (toux pleurale, pharyngée, œsophagienne, stomacale, vermineuse).

Le centre nerveux se confond vraisemblablement avec le centre bulbaire respiratoire au niveau du noyau d'origine du pneumogastrique, sous le plancher du troisième ventricule et les tubercules quadrijumeaux.

Les voies centrifuges sont multiples. Mentionnons surtout, comme voies centrifuges expiratrices, le pneumogastrique (nerf moteur des muscles lisses bronchiques) et les nerfs intercostaux ; et, comme voies centrifuges inspiratrices, le nerf phrénique (nerf moteur du diaphragme), le spinal pour le sternocléido-mastoïdien, les plexus cervical et brachial pour le trapèze, les scalènes et les intercostaux.

Enfin, l'action inhibitrice évidente de la volonté ou des émotions sur la toux nous conduit à admettre que des excitations, parties des centres cérébraux, se rendent, par des voies encore à nous inconnues, aux centres réflexes et automatiques de la moelle allongée.

Thérapeutique. — La complexité du mécanisme de la toux, la multiplicité des voies centripètes conductrices de l'excita-

tion déterminante, nous font pressentir qu'il n'y a pas, qu'il ne peut pas y avoir de traitement spécifique du phénomène toux.

D'autre part, la toux qui aboutit à l'expectoration, au désencombrement des bronches, est une toux utile qu'il faut savoir respecter en la modérant tout au plus.

En revanche, la toux sèche, quinteuse, particulièrement pénible du fait de la durée des quintes et de leur répétition, est un phénomène le plus souvent inutile, voire nuisible, parce que déprimant pour le malade, et c'est lui qu'il faut résolument combattre.

Logiquement, étant donné ce que nous savons sur le mécanisme du réflexe tussigène, la thérapeutique devra s'inspirer des diverses considérations que nous allons passer en revue :

1° La première indication consistera à diminuer la sensibilité de la muqueuse, point de départ du réflexe.

2° La seconde consiste à diminuer l'excitabilité réflexe du centre bulbaire ; elle est remplie ordinairement par l'opium et ses dérivés ; c'est lui qui constitue la base des innombrables préparations officinales contre la toux.

3° La troisième indication, agir sur les voies centrifuges, est d'une explication physiologique plus discutable ; mais l'expérience indique que souvent deux mouches de Milau, placées sur le trajet du nerf phrénique, l'une au niveau de la région cervicale, au-dessus de la clavicule, entre les deux chefs du sterno-cléido-mastoïdien, l'autre au niveau du rebord inférieur des côtes, sur le « bouton phrénique », exercent l'action la plus heureuse sur certaines toux spasmodiques.

4° Enfin l'action inhibitoire centrale peut être exercée par suggestion, à l'état de veille, le médecin affirmant au malade

l'inutilité de sa toux et le convainquant de la possibilité, de la nécessité pour lui de l'arrêter par l'exercice de sa simple volonté.

CONSTATATIONS CLINIQUES PERSONNELLES

La prescription du benzoate de benzyle chez les tuberculeux, en vue de la sédation de la toux, nous a permis de réunir une série d'observations assez concluantes. Les malades n'ont pas toutes apporté la même docilité à la médication que nous leur proposons. Beaucoup, comme c'est d'usage quand les malades savent qu'ils servent de sujets d'expérience, ont accepté la solution que nous leur avons donnée, mais se sont bien gardé de suivre des prescriptions dont elles eussent pu tirer profit. D'autres, au contraire, l'ont fait avec fidélité. et, le médicament épuisé, en ont même réclamé à nouveau ; c'est évidemment de l'observation de ces malades seulement que nous pourrions tirer argument.

Le contrôle de la valeur d'un médicament sédatif de la toux paraît peu justiciable de procédés exacts. Nous avons essayé de faire compter le nombre de quintes dans les vingt-quatre heures. Si, très rarement, nous avons pu y parvenir, les malades se sont, en général, refusé à tenir cette comptabilité pour eux très fastidieuse ; de telle sorte que, dans la plupart des cas, nous avons dû nous contenter d'une appréciation moins exacte des effets du médicament.

Les observations suivantes ont été prises dans le service de M. le professeur agrégé Maurice Perrin, à l'hôpital Villemin, de Nancy.

Le nombre de gouttes indiqué correspond à la solution de benzoate de benzyle à 20 %, spécialisée par les Usines du Rhône, sous le nom de « Rhodazil ».

Toux Émétisante

OBSERVATION I

M^{me} M..., 25 ans, sans profession. Tuberculose pulmonaire ouverte. Ramollissement intéressant les deux tiers supérieurs du poumon droit. A gauche, début de ramollissement du lobe supérieur. Tension 14,5/9,5. Fièvre vespérale.

La malade tousse beaucoup, par quintes fréquentes, qui, survenant au cours des repas, amènent souvent le rejet des aliments. Nous commençons le traitement le 22 février avec XXX gouttes à prendre un quart d'heure avant chaque repas. Les jours qui suivent pas de vomissements. Le 22 avril la malade prend XX gouttes cinq fois dans la journée, dont XX gouttes avant les repas. Les quintes de toux ont disparu; les vomissements ne se sont plus reproduits; l'expectoration a beaucoup diminuée, est devenue plus fluide.

OBSERVATION II

M^{me} G. R..., 41 ans, sans profession. Ramollissement du tiers supérieur du poumon droit. Induration du sommet gauche. Fièvre vespérale.

La toux quinteuse et fréquente amène des vomissements alimentaires. L'expectoration est épaisse, muco-purulente. Début du traitement le 23 février avec XX gouttes à prendre quatre fois par jour, dont XX un quart d'heure avant chaque repas. Les jours suivants, la malade ne vomit pas, les quintes diminuent de fréquence: le 23 février 10 quintes, puis 8, 10, 5, 2, 2, 3. Nous prescrivons XX gouttes six fois par jour et, au début de mars, les quintes ont disparu et la toux devient moins pénible; les vomissements ne se sont plus reproduits; l'expectoration est plus fluide, plutôt salivaire. Le 10 mars, le traitement est suspendu. La malade se remet à tousser et, le 17 mars, elle reprend le traitement sur sa demande.

OBSERVATION III

M^{lle} O. B..., 18 ans, domestique. Tuberculose pulmonaire ouverte évolutive. Ramollissement marqué des deux tiers supérieurs des deux poumons. Signes cavitaires. Tension 11,5/7. Fièvre vespérale.

Tousse beaucoup, vomit presque régulièrement les aliments ingérés. Nous instituons le traitement avec XL gouttes un quart d'heure avant chaque repas. La malade tousse encore un peu mais ne vomit plus. Le traitement dure une quinzaine de jours, mais est cessé par suite de l'évolution rapide de la maladie.

OBSERVATION IV

M^{lle} E. G..., 24 ans, sténo-dactylographe. Début de ramollissement au sommet gauche. Ramollissement plus marqué aux deux tiers supérieurs du poumon droit. Tension 11/4,5. Fièvre vespérale.

La toux est quinteuse, parfois émetisante. Dès son entrée dans le service, la malade prend CXX gouttes par jour, dont XXX un quart d'heure avant chaque repas. Les jours qui suivent la malade n'a plus vomit; peu de temps après, elle quitte le service sur sa demande.

OBSERVATION V

M^{lle} B. B..., 14 ans. Tuberculose pulmonaire ouverte évolutive. Ramollissement marqué aux deux tiers supérieurs des deux poumons. Signes cavitaires.

Les quintes de toux amènent des vomissements au cours des repas. Nous prescrivons XX gouttes un quart d'heure avant le repas, puis XXX gouttes un quart d'heure après. Nous ne constatons aucune amélioration. Le médicament n'est pas toléré et son ingestion semble déterminer le vomissement; la malade se plaint de sa saveur irritante.

Toux quinteuse.

OBSERVATION VI

M^{me} G. P..., 20 ans, ouvrière de manufacture. Fonte du lobe supérieur du poumon gauche. Induration du sommet droit. Adéno-pathie trachéo-bronchique. Tension 12,5/8,5. Température à peu près normale.

Les quintes de toux sont fréquentes; l'expectoration est presque nulle. Le 22 février, début du traitement avec XL gouttes matin et soir: pour ainsi dire pas de résultat. Le 28 février, nous portons la dose à XX gouttes cinq fois par jour; la malade accuse une amélioration manifeste qui persiste pendant toute la durée du traitement.

OBSERVATION VII

M^{me} M..., Tuberculose pulmonaire ouverte franchement évolutive. Excavation au sommet gauche. Ramollissement des deux tiers supérieurs du poumon droit. Fièvre vespérale.

Les quintes sont fréquentes, pénibles. Début du traitement le 23 février avec XX gouttes quatre fois par jour. La malade accuse une légère amélioration. Dans les jours qui suivent, nous portons la dose à XX gouttes six fois par jour; l'amélioration des symptômes de toux persiste, mais la malade se plaint d'une sensation de cuisson dans la gorge que lui donne l'ingestion du médicament.

OBSERVATION VIII

M^{lle} L. B..., 20 ans, infirmière. Tuberculose pulmonaire ouverte. Ramollissement des deux tiers supérieurs du poumon gauche. Ramollissement du sommet droit. Fièvre vespérale.

Les quintes de toux sont nombreuses, surtout fréquentes au réveil. Le 23 février, nous prescrivons XX gouttes matin et soir: pas d'amélioration sensible. Le 28 nous portons la dose à XX gouttes cinq fois par jour. Les quintes du matin, au réveil, ont disparu et la malade dit tousser beaucoup moins dans la journée.

OBSERVATION IX

M^{me} J. C..., 54 ans, lingère. Fonte totale du poumon droit, excavation au tiers supérieur. Ramollissement marqué dans les deux tiers supérieurs du poumon gauche. Hémoptysies abondantes. Tension 12,5/6. Fièvre hectique.

La toux est quinteuse. Nous commençons le traitement le 18 mars avec XX gouttes quatre fois par jour : légère amélioration. Le 28 mars, nous prescrivons XXX gouttes cinq fois par jour : dans les jours qui suivent, la malade accuse une amélioration beaucoup plus marquée ; elle ne tousse presque plus et réclame elle-même une nouvelle provision de médicament.

OBSERVATION X

M^{lle} E... Tuberculose pulmonaire ouverte évolutive. Ramollissement des deux tiers supérieurs du poumon droit. Lésion limitée au tiers supérieur du poumon gauche. Fièvre vespérale.

La toux est surtout fréquente au réveil ; elle a un caractère nettement spasmodique. Le traitement est entrepris le 18 mars avec la dose de XX gouttes deux fois par jour : aucune amélioration sensible. Le 30 mars, nous prescrivons XXX gouttes quatre fois par jour. Depuis l'augmentation de la dose, la sédation de la toux est très appréciable, et la malade demande elle-même qu'on renouvelle le médicament épuisé. L'expectoration est diminuée.

OBSERVATION XI

M^{lle} A. H..., 22 ans, modiste. Ramollissement des deux tiers supérieurs du poumon droit. Infiltration du sommet gauche à évolution très rapide. Tension 11/7. Température élevée (39° à 40°).

L'expectoration n'est pas très abondante. La toux est sèche, quinteuse, mais peu fréquente. Le traitement est commencé le

25 février avec XX gouttes quatre fois par jour : les quintes deviennent moins nombreuses. Le 2 mars, les quintes ont disparu et la malade ne crache plus. Le 8 mars, la malade ne tousse pour ainsi dire plus.

OBSERVATION XII

M^{lle} E. C..., 49 ans, lingère. Ramollissement très prononcé des deux sommets ; excavation à gauche. Fièvre hectique.

Traitement commencé le 22 février avec XXX gouttes matin et soir : pas d'amélioration notable. L'évolution rapide des lésions interrompt le traitement dans les jours qui suivent.

Toux banale, sans caractères spasmodiques.

OBSERVATION XIII

M^{lle} R. S..., 19 ans, sans profession. Tuberculose pulmonaire ouverte, bilatérale, à évolution rapide. Excavation occupant tout le sommet gauche. Ramollissement du sommet droit. Tension 11,5/6. Fièvre hectique.

La toux est assez fréquente, mais sans quintes. Début du traitement le 23 février avec XX gouttes quatre fois par jour. Très légère amélioration, mais la malade tousse encore beaucoup. Le 28 février nous portons la dose à XX gouttes six fois par jour : aucun résultat appréciable.

OBSERVATION XIV

M^{me} G..., 39 ans, repasseuse. Ramollissement du tiers supérieur du poumon droit avec signes cavitaires. Début de ramollissement du sommet gauche.

La toux est banale, sans quintes. Nous commençons le traitement le 25 février avec XX gouttes matin et soir, puis, le 1^{er} mars, nous répétons cette dose quatre fois dans la journée : pas d'amé-

lioration appréciable. Le 5 mars, nous prescrivons XX gouttes six fois par jour : résultat négatif.

OBSERVATION XV

M^{me} M. L..., 30 ans, papetière. Tuberculose ouverte non évolutive à réaction fibreuse. Poussées de bronchite chronique. Température normale.

Nous commençons le traitement le 28 mars avec XXX gouttes quatre fois par jour : la malade accuse une amélioration appréciable, tousse moins, mais, se plaignant de la saveur caustique du médicament, elle cesse bientôt le traitement.

OBSERVATION XVI

M^{me} C. D..., 23 ans, sans profession. Tuberculose pulmonaire ouverte non évolutive, à tendance fibreuse. Poussées fréquentes de bronchite chronique. Fièvre vespérale.

Traitement commencé le 22 mars avec XX gouttes quatre fois par jour, puis porté le 5 avril à XX gouttes six fois dans la journée : pas d'amélioration appréciable. La malade se plaint de la saveur spéciale du médicament et cesse le traitement.

OBSERVATION XVII

M^{me} G. T..., 27 ans, journalière. Induration et ramollissement du sommet gauche. Ramollissement plus marqué du lobe supérieur droit. Tension 13/8. Fièvre vespérale.

Début du traitement le 22 mars avec XX gouttes cinq fois par jour : pas d'amélioration notable. La malade se plaint de la saveur caustique du médicament.

Aux observations précédentes, nous croyons utile de joindre la suivante :

OBSERVATION XVIII

M^{me} A..., rue Montesquieu, souffrait depuis quinze jours environ de vives douleurs gastriques. Nous lui avons fait prendre XX gouttes trois fois par jour. A la fin du troisième jour, les crampes douloureuses ont complètement disparu.

De la lecture des observations qui précèdent, il ressort que :

1° Sur 17 observations, 11 indiquent une action favorable du benzoate de benzyle sur les symptômes de toux (Obs. I, II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI et XV). Par contre, dans six cas, nous n'avons pas obtenu d'amélioration notable (Obs. V, XII, XIII, XIV, XVI et XVII). Donc le médicament s'est montré efficace dans environ 65 % des cas traités.

2° L'action sédative du benzoate de benzyle s'est pour ainsi dire uniquement manifestée dans les cas où la toux revêtait un caractère nettement spasmodique. La toux banale s'est montrée peu influencée par le benzoate.

3° L'expectoration a été souvent diminuée et fluidifiée.

4° Les malades se sont souvent plaint de l'action irritante du médicament sur la muqueuse du pharynx.

5° Le plus souvent, les doses faibles n'ont donné aucun résultat et l'efficacité ne s'est manifestée qu'avec leur élévation.

6° L'action du benzoate de benzyle paraît être fugace et cesser dans les deux jours qui suivent la fin du traitement.

Mode d'action. — Etant donné ce que les travaux de Macht nous ont appris des propriétés physiologiques du benzoate de benzyle, il est logique d'admettre que le médicament agit

sur les terminaisons nerveuses bronchiques : il diminue l'excitabilité de la muqueuse, point de départ du réflexe, et, en même temps, abaisse le tonus des muscles de Reissessen.

Elimination. — Au cours de son expérimentation, Macht constata que le benzoate de benzyle s'éliminait sous forme d'acide hippurique. Il est ainsi excrété dans l'urine, la salive, la bile et le suc pancréatique. Il est probable qu'avant de se transformer en acide hippurique, il passe par le stade d'acide benzoïque : en effet, par oxydation *in vitro*, le benzoate de benzyle se transforme en aldéhyde benzoïque, puis en acide benzoïque. Macht a constaté que son absorption prolongée n'apportait aucun changement au fonctionnement urinaire et nous-même n'avons rien remarqué qui put être signalé à ce sujet. La fugacité de son action thérapeutique semble indiquer que son élimination se fait rapidement.

CHAPITRE IV

TOXICOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Il nous a paru intéressant de rechercher expérimentalement le degré de toxicité du benzoate de benzyle, de déterminer son équivalent toxique, c'est-à-dire la quantité de substance capable de tuer un kilogramme d'animal vivant.

Etant donné son insolubilité dans l'eau, nous avons dû choisir, parmi ses solvants, celui dont l'inocuité permit d'imputer au benzoate de benzyle seul des effets nocifs qui pouvaient se manifester. Nous avons donc choisi l'huile comme véhicule; et nous nous sommes servi d'une solution huileuse stérilisée, telle que 1 cc de la solution contenait 0 gr 75 de benzoate de benzyle. Il peut sembler qu'on eût dû employer le produit pur, mais il faut tenir compte qu'à la température ordinaire, les neuf dixièmes de la masse sont encore cristallisés.

Quant au mode d'introduction dans l'organisme, nous avons évidemment dû rejeter la voie veineuse, qui nous eut donné des embolies certaines. La voie digestive semble, *a priori*, préférable, car elle nous rapproche des conditions normales d'absorption; cependant elle présente de grands inconvénients qui résultent du rejet possible du médicament, ce qui ne permet plus d'en définir la quantité absorbée.

Nous avons donc adopté la voie sous-cutanée et intra-musculaire pour les cobayes.

Quant aux grenouilles, nous avons injecté les sacs lymphatiques dorsaux. Nous n'avons pas expérimenté sur les poissons, car ces derniers auraient eu peu de chances d'absorber une substance aussi insoluble. A ce sujet, il est bon de remarquer que lorsqu'on ajoute la solution alcoolique à l'eau, le benzoate de benzyle se précipite sous forme de gouttelettes huileuses qui se réunissent à la surface du liquide.

Cobayes. — 1^{er} sujet: poids 0 kg. 512.

15 h. 15. — Injection sous-cutanée de 2 cc de la solution. L'animal reste immobile dans un coin de la cage.

15 h. 25. — Le cobaye va et vient, mange un peu d'herbe.

15 h. 35. — Très vigoureux, réagit parfaitement aux excitations. Ne semble pas incommodé.

17 heures. — Mêmes constatations.

Le lendemain, 8 h. 30. — L'animal semble bien portant, très vigoureux. Nous lui injectons alors une nouvelle dose de 2 cc, soit 1 gr. 50 de benzoate, mais cette fois l'injection est faite intra-musculaire.

8 h. 40. — Après être resté un moment immobile, le cobaye va et vient à nouveau dans la cage.

10 heures. — Rien à signaler.

15 heures. — Rien à signaler.

17 h. 30. — L'animal est très vigoureux, réagit parfaitement, ne paraît pas du tout incommodé.

Le lendemain, 8 heures. — Mêmes constatations.

16 heures. — Injection de 3 cc, soit 2 gr. 25 de benzoate. Rien de particulier à signaler.

18 heures. — L'animal va et vient, mange un peu d'herbe. Nous lui faisons une nouvelle injection sous-cutanée de 5 cc,

soit 3 gr. 75 de benzoate de benzyle. L'animal reste immobile.

18 h. 30. — L'animal est toujours immobile.

Le lendemain matin, à 6 heures, le cobaye est trouvé mort dans la position qu'il occupait la veille.

2^e sujet : poids 0 kg. 485.

16 h. 15. — Injection sous-cutanée de 4 cc de la solution, soit 3 gr. de benzoate de benzyle. L'animal reste immobile

16 h. 25. — Le cobaye va et vient, mange un peu.

16 h. 35. — Est à nouveau immobile, mais réagit aux excitations.

16 h. 45. — Va et vient, mange, ne paraît pas incommodé.

17 h. 30. — Pas de modifications ; l'animal est parfaitement vigoureux.

Le lendemain, à 8 heures, l'animal est immobile dans un coin de la cage ; il réagit mais paraît abattu. Il meurt dans la nuit du quatrième jour qui suit l'injection.

Grenouilles. — Nous avons choisi une série de six batraciens vigoureux. Au moyen d'un repère fixé à une patte, nous les avons identifié, puis nous leur avons injecté des quantités de la solution huileuse croissant avec leur numéro d'ordre. L'injection a été faite dans le sac lymphatique dorsal à l'aide d'une seringue graduée en dixièmes de centimètres cubes. Les sujets ont été ensuite placés dans des cristallisoirs, contenant un peu d'eau, et nous leur avons adjoint quelques grenouilles non injectées pour servir de témoins.

15 h. 15. — Nous pratiquons l'injection dans l'ordre suivant :

N ^o 1 : 1/5 cc, soit.....	0 gr. 15	N ^o 4 : 4/5 cc, soit.....	0 gr. 60
N ^o 2 : 2/5 cc, soit.....	0 gr. 30	N ^o 5 : 1 cc, soit.....	0 gr. 75
N ^o 3 : 3/5 cc, soit.....	0 gr. 45	N ^o 6, 6 bis : 1 ^{re} 5, soit.	1 gr. 125

Les batraciens restent un moment immobiles, puis se mettent à nager vigoureusement.

15 h. 35. — 4 nage moins bien, puis se met sur le dos. Ne réagit pas beaucoup; on renouvelle l'eau du cristalliseur.

15 h. 45. — Les grenouilles injectées, à nouveau immobiles, ne réagissent guère aux excitations; les mouvements de déglutition persistent chez chacune d'elles. Le témoin nage vigoureusement.

16 heures. — Nous injectons une nouvelle grenouille (6) avec 1 cc 5. Le sujet s'agite, nage, puis, 4 minutes après l'injection, semble comme engourdi et réagit très peu. A 16 h. 10 les mouvements de déglutition sont abolis.

16 h. 20. — Un nouveau batracien (6 *bis*) est injecté dans les mêmes conditions. Résultats identiques.

17 h. 30. — Les témoins sont vigoureux; 1, 2 et 3 ont des mouvements de déglutition fréquents, et réagissent bien aux excitations; placés sur le dos, ils se retournent aussitôt et cherchent à s'échapper.

4 et 5 ont des mouvements de déglutition, mais répondent difficilement aux excitations; placées sur le dos, elles y restent.

6 et 6 *bis* réagissent à peine; elles ne semblent pas avoir de mouvements de déglutition; elles sont cependant encore vivantes.

Les grenouilles injectées et les témoins sont placées dans un aquarium où l'eau est renouvelée constamment.

Le lendemain matin, à 6 heures, 6 et 6 *bis* sont mortes.

15 heures. — Les témoins sont vigoureux et se tiennent sur le fond. 1 et 2 sont vigoureux, mais restent à la surface. 3 et 4 sont beaucoup moins vigoureux et réagissent très faiblement. 5 ne présente pas de mouvements de déglutition.

17 heures. — 5 est morte.

Le lendemain, 8 heures, 3 et 4 sont mortes.

Six jours après l'injection, 1 et 2 sont encore vivantes et sont assez vigoureuses.

Dans le but de déterminer si les accidents observés n'étaient pas dus uniquement à l'introduction dans la circulation lymphatique des grenouilles d'une quantité d'huile relativement considérable, nous avons répété l'expérience avec l'huile stérilisée. Nous avons noté des résultats à peu près identiques.

En résumé, les cobayes injectés se sont comportés de façon différente. Le premier cobaye a absorbé en deux jours 5 gr 25 de benzoate de benzyle, sans manifester de troubles; il n'a succombé le troisième jour qu'à une nouvelle injection de 5 cc, soit 3 gr. 75. Le second cobaye a paru plus sensible: une seule injection de 4 cc, soit 3 gr., a déterminé la mort au bout de quatre jours.

Chez les grenouilles, les effets toxiques semblent dus plutôt à la quantité d'huile injectée qu'à la présence du benzoate de benzyle. Les grenouilles survivantes au bout de six jours ont absorbé impunément des doses importantes de benzoate de benzyle: l'une 0 gr. 15 et l'autre 0 gr. 30.

Il est donc de toute évidence que la toxicité du benzoate de benzyle peut être pratiquement considérée comme nulle. Chez les malades que nous avons traité, nous n'avons jamais dépassé la dose, *pro die*, de CL gouttes de la solution alcoolique, c'est-à-dire environ 0 gr. 50 de produit pur. Il semble qu'elle puisse être dépassée de beaucoup; la zone maniable est donc suffisamment large pour donner toute sécurité dans l'emploi thérapeutique du médicament.

CONCLUSIONS

I. — Le benzoate de benzyle, introduit en thérapeutique par Macht, de Baltimore, est un éther de l'alcool benzylique. Il doit son action à la présence, dans sa molécule, du noyau benzyle, qui rapproche ses effets pharmacodynamiques de ceux de la papavérine de l'opium.

II. — Le benzoate de benzyle est un anti-spasmodique qui exerce une action élective sur les terminaisons nerveuses des organes à muscles lisses. C'est ainsi qu'il diminue l'excitabilité de la muqueuse bronchique.

III. — Cette action, nulle dans la toux banale, s'est montrée nettement manifeste dans tous les cas où la toux revêtait un caractère spasmodique : toux quinteuse, toux émétisante. Le benzoate de benzyle semble exercer une action fluidifiante sur l'expectoration, qui se trouve souvent diminuée.

IV. — Nous avons prescrit la solution alcoolique à 20 % à la dose de CXX gouttes *pro die* ; elle peut être largement dépassée, car la toxicité du benzoate de benzyle peut être pratiquement considérée comme nulle. Les malades n'ont jamais présenté d'autres troubles subjectifs qu'une sensation de brûlure, lors de l'ingestion du médicament.

Vu:

Nancy, le 31 Mai 1924.

Le Doyen,

L. SPILLMANN.

Vu:

Nancy, le 31 Mai 1924.

Le Président de la Thèse,

L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer,

Nancy, le 31 Mai 1924.

Le Recteur de l'Académie,

Ch. ADAM,

Membre de l'Institut.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- BARBARY. — Au lit du tuberculeux, 1922 (Maloine, édit.).
- Les éthers du baume du Pérou (Journal de Médecine de Paris, 9 septembre 1921).
- CANAKIS. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par le cinnamate de benzyle (Thèse de Montpellier, 1923-1924).
- CHEINISSE. — Semaine médicale, 12 novembre 1913.
- Le benzoate de benzyle et ses applications thérapeutiques (Presse médicale du 9 octobre 1920).
- L'année thérapeutique, 1920.
- DUMAREST. — Asthme tuberculeux (Bulletin médical du 20 janv. 1906).
- LAUBRY et MOUGEOT. — Traitement de l'hypertension artérielle (Soc. Méd. Hôp. Paris, 13 mai 1921).
- LITZENBERG. — The use of benzyl benzoate in dysmenorrhœa (New-York Med. Journ., 24 juillet 1920).
- MACHT. — A pharmacological study of the papaverin (The archives of internal medicine, 1916).
- On the relation of the chemical structure of the opium alkaloids to their action on smooth muscle (Journ. Pharm. and Exper. Therap., juin 1918).
- A therapeutic study, pharmacologic and clinical of benzyl benzoate (Journ. of the Amer. Med. Assoc., 23 août 1919).
- An experimental ant therapeutic study of whooping-cough (Bull. of the Johns Hopkins Hosp., juillet 1920).
- On the use of benzyl benzoate in persistent hiccoughs (Med. Record, 24 juillet 1920).
- On the use of benzyl benzoate in some circulatory conditions (New-York Med. Journ., 28 août 1920).

MURRAY. — The benzyl benzoate treatment of whooping cough
New-York Med. Journ., 24 juillet 1920).

PARIS MÉDICAL, 1922, N^o 3: Equivalents respiratoires de l'asthme.

PERRION. — Le benzoate de benzyle et son emploi dans le traitement
de l'hypertension artérielle (Thèse de Paris, 1921-1922).

PIERY. — Asthme tuberculeux (Lyon Médical, 1906).

PERRIN (Maurice) et RICHARD (Gabriel). — L'hypertension artérielle
(Collection des actualités médicales, 1922). (Bailliére et fils, édit.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
--------------------	---

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE	9
ETUDE CHIMIQUE	15
PHARMACOLOGIE	21

CHAPITRE II

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DIVERSES	23
---	----

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE	29
----------------------	----

CHAPITRE IV

TOXICOLOGIE EXPÉRIMENTALE	41
CONCLUSIONS	47
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	49

NANCY . SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
